doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2507173

综述

运动诱发性高胰岛素血症的遗传机制和诊疗综述

张启婷　综述　　侯凌　审校

（华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科学系/儿童遗传代谢内分泌罕见病湖北省重点实验室/湖北省儿童生长发育和代谢性疾病临床医学研究中心，湖北武汉　430030）

［摘要］运动诱发性高胰岛素血症，也称为单羧酸转运体 1 型高胰岛素血症，是一种罕见的先天性高胰岛素血症亚型，由编码单羧酸转运体 1 的 *SLC16A1* 基因功能获得性变异所致。目前文献报道的病例不足 20 例。该文对运动诱发性高胰岛素血症的遗传发病机制、当前诊断和治疗进行系统综述，以提高临床医生对该病的认识。

［中国当代儿科杂志，2026，28（1）：128-134］

［关键词］运动诱发性高胰岛素血症；低血糖；单羧酸转运体 1；二氮嗪

Exercise-induced hyperinsulinism: genetic basis and clinical management

ZHANG Qi-Ting, HOU Ling. Department of Pediatrics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology/Hubei Provincial Key Laboratory of Pediatric Genetic Metabolic and Endocrine Rare Diseases/Hubei Provincial Clinical Research Center for Children's Growth and Development and Metabolic Diseases, Wuhan 430030, China (Hou L, Email: linghou@tjh.tjmu.edu.cn)

Abstract: Exercise-induced hyperinsulinism, also known as monocarboxylate transporter 1 hyperinsulinemia, is a rare subtype of congenital hyperinsulinism caused by gain-of-function variants in the *SLC16A1* gene, which encodes monocarboxylate transporter 1. Fewer than 20 cases have been reported in the literature. In this review, the genetic pathogenesis, current diagnosis, and treatment of exercise-induced hyperinsulinism are systematically reviewed to improve clinicians' understanding of the disease.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2026, 28(1): 128-134]

Key words: Exercise-induced hyperinsulinism; Hypoglycemia; Monocarboxylate transporter 1; Diazoxide

先天性高胰岛素血症（congenital hyperinsulinism, CHI）是一种由胰腺β细胞胰岛素分泌失调引起的遗传性疾病，以顽固性低血糖为主要特征，具有显著的临床、遗传及形态学异质性[1-2]。其全球发病率为 1/50 000~1/28 000，在近亲婚配高发区可达 1/2 500[3-4]，且该病与癫痫、发育迟缓和永久性脑损伤风险相关[5-6]。作为婴幼儿期顽固性低血糖的首要病因[7]，CHI 早期表现常不典型，治疗选择有限。临床管理中需对患者长期监测血糖并提供复杂营养支持，因此临床管理极具挑战[8-10]。

目前已发现 30 余种基因与单纯型或综合征型 CHI 相关，但仍有约 50% 病例病因不明确[1, 11]。其中 16 个关键基因（*ABCC8*、*KCNJ11*、*GLUD1*、*GCK*、*HADH*、*SLC16A1*、*UCP2*、*HNF4A*、*HNF1A*、*HK1*、*KCNQ1*、*CACNA1D*、*FOXA2*、*EIF2S3*、*PGM1* 和 *PMM2*）的致病性变异明确可通过干扰胰腺β细胞胰岛素分泌调控通路引发单纯型 CHI[1, 12]。三磷酸腺苷（adenosine triphosphate, ATP）敏感性钾通道型是 CHI 最常见的亚型（占 40%~50%）[13-14]，其次是谷氨酸脱氢酶型（占 5%~13%）[15]，其余亚型较为罕见。

运动诱发性高胰岛素血症（exercise-induced hyperinsulinism, EI-HI）是其中一种机制独特的罕见亚型，由 *SLC16A1* 基因功能获得性变异所致。该变异导致单羧酸转运体 1（monocarboxylate

［收稿日期］2025-07-29；［接受日期］2025-11-28

［作者简介］张启婷，女，硕士研究生。

［通信作者］侯凌，女，主任医师，教授。Email：linghou@tjh.tjmu.edu.cn。

transporter type 1, MCT1）蛋白在β细胞异位表达，使得运动时β细胞对乳酸/丙酮酸摄取增加，从而异常触发胰岛素分泌及低血糖[16-17]。EI-HI的突出特征为低血糖发作与体力活动明确相关，这不仅为β细胞调控机制研究提供了独特模型，也区别于其他代谢物介导的CHI类型。截至2025年7月，全球仅报道16例（12例来自芬兰家系，4例散发）。基于其独特病理机制与罕见性对EI-HI的精准诊断与运动管理具有重要的临床与研究意义。本文旨在探讨EI-HI的基因型-表型关联，系统阐述其分子机制与管理策略，以促进对该病的诊疗认识。

1 EI-HI研究历程

1992年，Burman等[18]首次报道兄妹运动后晕厥与高胰岛素血症性低血糖的关联。2001年，Meissner等[19]通过标准运动试验在2例患者中确认了运动诱发的高胰岛素血症性低血糖，首次提出EI-HI的概念，但未阐明其遗传基础。2007年，Otonkoski等[16]在2个芬兰家系（12例）及1例散发病例中鉴定出2种*SLC16A1*基因启动子变异（c.+163G>A及c.-24_-23ins［25］），并揭示上述变异通过促使MCT1蛋白在β细胞异位表达，导致运动时胰岛素异常分泌的核心机制。2012年，Pullen等[20]利用转基因小鼠模型证实，MCT1蛋白过表达导致丙酮酸大量内流和ATP升高，从而触发胰岛素释放。

2017年后陆续报道新发变异，Tosur等[21]首次报道1例*SLC16A1*基因编码区c.556C>G（p.L186V）变异的CHI患儿，表现为新生儿期起病，并对二氮嗪治疗有效。2018年徐子迪等[22]报道1例*SLC16A1*基因第5外显子杂合变异c.1486C>T（p.496E>K），临床表型与既往报道[16, 23]一致。2025年，Frampton等[17]在1例以抽搐起病的41岁男性患者中发现*SLC16A1*基因5'UTR缺失变异c.-383_-290del，进一步扩展了该病的基因变异谱。

2 *SLC16A1*基因和MCT1蛋白

*SLC16A1*基因定位于染色体1p13.2-1p12（长度约44 kb），包含5个外显子和4个内含子，其首个内含子（26 kb）定位于5'UTR区域，占转录单元的60%。该基因1.5 kb的上游侧翼区缺乏典型TATA盒，但富集潜在转录调控元件。*SLC16A1*基因在心脏、结肠等23种组织中广泛表达，而在胰岛β细胞通常表达沉默。其编码产物MCT1蛋白为质子偶联转运体，介导乳酸、丙酮酸及酮体等单羧酸底物的跨膜运输[24-25]。MCT1蛋白具备12个跨膜结构域（transmembrane domain, TMD），N/C末端均位于胞内，TMD6与TMD7间形成一大胞质环，TMD1/TMD5含保守序列，TMD8中精氨酸残基对转运活性至关重要[26]。该蛋白通过维持细胞内pH稳态与能量代谢参与多种病理过程[25]：（1）在多种肿瘤（如乳腺癌、骨肉瘤等）中，与MCT4蛋白协同过表达，通过增强有氧糖酵解促进肿瘤生长，是抗癌药物（如AZD3965）的潜在靶点[27-28]；（2）杂合敲除小鼠可抵抗饮食诱导性肥胖[29]，其功能缺失还与肝脂肪变性和儿童复发性酮症酸中毒相关[26, 30]；（3）还可能参与炎症性肠病、神经系统疾病及EI-HI等病理过程[26, 31]。

3 *SLC16A1*基因的变异谱

截至2025年7月20日，人类基因突变数据库（www.hgmd.cf.ac.uk）共收录*SLC16A1*基因致病变异24种。该基因变异主要导致3种临床表型：红细胞乳酸转运缺陷（OMIM 245340）、单羧酸转运蛋白1缺乏症（OMIM 616095）及家族性高胰岛素性低血糖症7型（OMIM 610021）。研究还提示*SLC16A1*基因功能异常可能与孤独症谱系障碍存在关联[32]。在EI-HI方面，迄今共报道6个家系16例患者，遗传模式均为常染色体显性遗传[16-17, 19, 21-22]。至少报道了5种变异类型，包括启动子区变异（如c.+163G>A、c.-24_-23ins［25］）、编码区错义突变［如c.556C>G（p.L186V）、c.1486C>T（p.E496K）］及5'UTR缺失（c.-383_-290del）[17, 21-22]。其中，c.+163G>A和c.-24_-23ins［25］已通过患者原代成纤维细胞及小鼠模型证实可导致*SLC16A1*基因转录本显著上调，可能增强MCT1蛋白功能[16]。其余变异致病性尚需进一步功能验证。

4 EI-HI的遗传发病机制

*SLC16A1*基因编码产物属于溶质载体16家族成员，该编码产物的正常功能是在表达MCT1蛋白的组织（如肌肉、心脏、红细胞、血脑屏障内皮细胞等）中，介导乳酸、丙酮酸等单羧酸盐的跨膜转运。EI-HI的核心遗传发病机制是*SLC16A1*基因功能获得性变异破坏其β细胞表观沉默，导致

MCT1 蛋白异位表达，使得 β 细胞摄取循环中的乳酸/丙酮酸，绕过葡萄糖代谢的限速步骤（葡萄糖激酶），直接进入三羧酸循环，显著提升 ATP/二磷酸腺苷比值进而关闭 ATP 敏感性钾通道，引发细胞膜去极化、钙离子内流，最终驱动胰岛素囊泡胞吐。该过程不依赖血糖水平，当运动、禁食致血乳酸或丙酮酸水平升高时，即可触发胰岛素不适当分泌，引发低血糖[33]（图 1）。

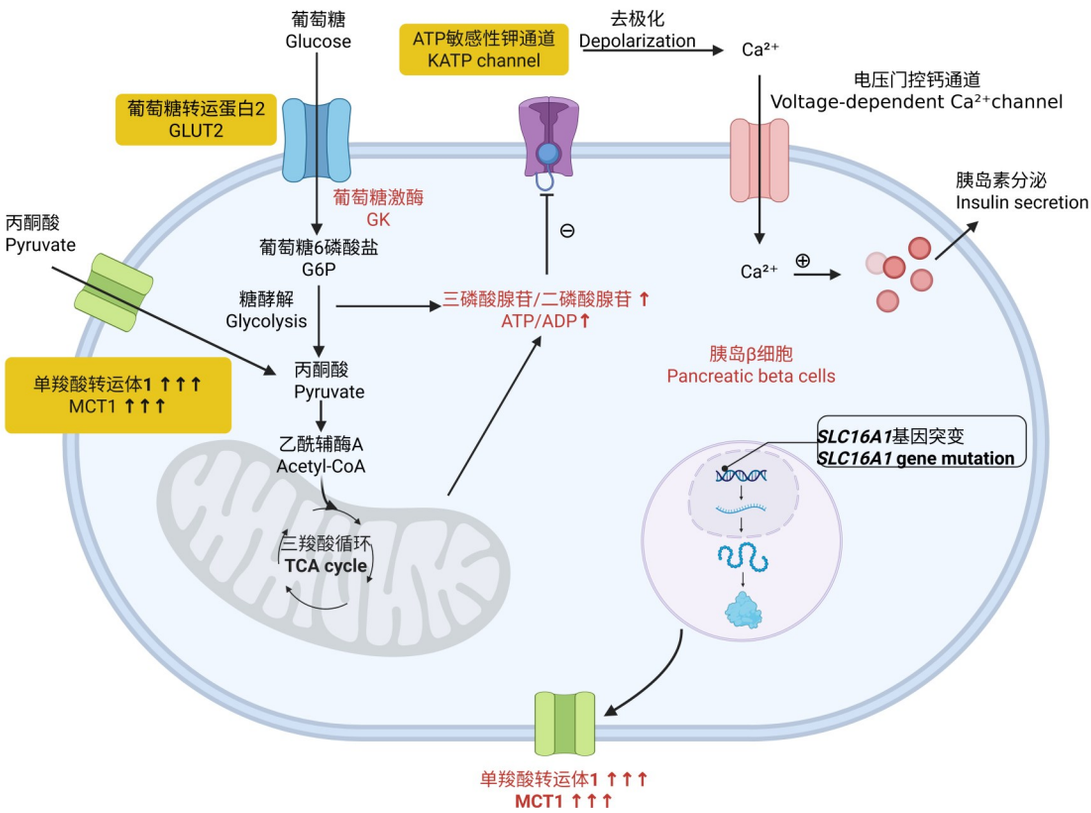


图 1　运动诱发性高胰岛素血症发病机制示意图　⊕示促进；⊖示抑制。*SLC16A1* 基因变异引起 β 细胞表观沉默失效，MCT1 蛋白异位表达增加，乳酸/丙酮酸摄取进入三羧酸循环。ATP/二磷酸腺苷比值升高进而引起 ATP 敏感性钾通道关闭、胞膜去极化、Ca^{2+} 内流和胰岛素分泌。

5　EI-HI 的临床特征

EI-HI 的核心特征为剧烈运动后 30~45 min、长时间禁食或感染期间诱发低血糖，与乳酸水平升高密切相关[16]。患者出生体重不一，可为巨大儿或正常体重儿。目前已报道的 16 例患者临床资料显示，起病年龄具有显著异质性，涵盖婴儿期（3/16，19%）、儿童期（8/16，50%）及成年期（5/16，31%）。临床表现轻重不一，可从无症状（2/16，12%）、典型运动相关低血糖症状（9/16，56%）至伴意识障碍、惊厥或昏迷的严重低血糖（5/16，31%）[34-36]。

基因型-表型关联分析提示，变异类型与起病年龄、严重程度相关。绝大多数变异为启动子区变异（14/16，88%），此类患者多于婴儿期或儿童期起病（10/14，71%），临床表现以中轻度为主，惊厥发生率较低（3/14，21%）。相比之下，编码区错义突变［如 c.556C>G（p.L186V）及 c.1486C>T（p.E496K）］虽罕见（2/16，12%），但起病可能更早（新生儿期或儿童期），均以严重惊厥起病，提示其可能导致更显著的功能改变和临床表型。为便于临床识别与分层管理，本文根据不同年龄段特征对 EI-HI 的临床表型进行了归纳总结（表 1）。

表 1　不同年龄阶段 EI-HI 患者的临床特征

项目	婴儿期 (*n*=3)	儿童期 (*n*=8)	成年期 (*n*=5)
诱发因素	喂养困难、哭闹、活动增多	中高强度游戏、体育运动（如跑步、游泳等）	长时间的体育锻炼（如健身房、长跑）或体力劳动
典型症状	非特异性症状：面色苍白、哭闹不安、嗜睡、体温过低	典型交感神经兴奋症状：出汗、颤抖、心悸、焦虑、饥饿感、心率快。严重者出现神经低血糖症状：惊厥、嗜睡、昏迷	混合型症状：心悸、出汗、颤抖，伴严重神经低血糖症状（意识模糊、言语不清、行为异常、惊厥昏迷）
发作频率与识别	频繁但隐匿，易误诊为喂养问题或神经系统疾病，诊断延迟常见	典型且可重复，发作明确与运动关联	可能不典型，发作与运动关联，但发作次数相对少，且成年人低血糖原因多样，易被忽略

6　EI-HI 的诊断

6.1　CHI 的诊断

CHI 的诊断需结合临床表现、生化及影像学检查结果，并联合遗传检测综合判断。目前该病的实验室诊断标准尚未完全统一，争议主要集中于胰岛素不适当分泌及 β-羟基丁酸、游离脂肪酸降低的切点值设定[37]。中国专家建议无需设定胰岛素诊断切点值，即使低血糖未达到国际共识[37]明确的阈值，仍需警惕高胰岛素血症性低血糖的可能[36]，具体诊断标准见表 2。鉴于 CHI 基因型与组织学及表型显著相关，遗传检测在 EI-HI 的诊断中不可或缺[38]，具体策略可参照《儿童先天性高胰岛素血症遗传检测和咨询专家共识（2023）》[39]。

表 2　中国 CHI 临床诊断标准

诊断标准
血糖<2.8 mmol/L，同时满足以下 3 条可临床诊断 CHI：
1. 血浆胰岛素>1 mU/L 或大于检测下限或 C 肽≥0.5 μg/L；血浆 β-羟基丁酸<2 mmol/L、游离脂肪酸<1.5 mmol/L
2. 胰高血糖素试验阳性（血糖升高>1.5 mmol/L）
3. 静脉葡萄糖输注速度>8 mg/（kg·min）才能维持正常血糖水平
其他支持证据（符合支持证据越多，诊断可靠性越高）：
1. 奥曲肽治疗有效控制低血糖发作
2. 血清胰岛素样生长因子结合蛋白 1≤110 μg/L
3. 支链氨基酸（亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸）水平低于参考值
4. 血气分析 pH 和乳酸正常
5. 血氨一般正常
6. 血游离肉碱及酰基肉碱谱正常（*HADH* 基因变异伴有血浆丁酰基肉碱及尿 3-羟基戊二酸升高）
7. 反调节激素反应（生长激素 7 μg/L，皮质醇 200 μg/L）
8. 尿常规酮体阴性
9. 尿有机酸谱正常

6.2　运动与丙酮酸激发试验

运动与丙酮酸激发试验是诊断 EI-HI 的重要功能学方法。Otonkoski 等[34]采用的方案为患者进行 10 min 中等强度自行车运动，于运动前、中、后多个时间点（−10~60 min）采集血液，监测葡萄糖、胰岛素、乳酸及丙酮酸水平。12 例患者均在运动后发生低血糖，伴胰岛素水平升高至基线 3 倍。丙酮酸试验于空腹状态下进行，静脉推注丙酮酸钠（13.9 mmol/1.73 m^2），于注射前及注射后 1、3、5、10、30 min 采血，健康对照无胰岛素分泌反应，而 EI-HI 患者呈现胰岛素急剧升高[34, 40-41]，适用于无法完成运动试验的低龄患儿。上述功能试验的核心诊断依据包括运动后延迟性低血糖（典型者于 30~45 min 出现）、胰岛素异常分泌、血乳酸升高，以及丙酮酸直接刺激下的高胰岛素反应，这些均为 EI-HI 的确诊提供关键客观证据。

7　EI-HI 的治疗

7.1　生活方式干预

鉴于运动和禁食是主要诱因，EI-HI 患者应避免剧烈运动，运动前后需监测血糖并补充缓释型

碳水化合物。推荐采用高能量配方、葡萄糖聚合物或强化母乳的少量多餐喂养方案，有助于减少低血糖发作。生玉米淀粉可作为缓释型碳水化合物辅助维持血糖稳定，但不适用于6月龄以下婴儿[42]。研究表明，多不饱和脂肪酸可能通过降低血糖变异度发挥辅助治疗作用，或有助于减少药物剂量及其相关不良反应[43]。

7.2 急性期治疗

EI-HI急性低血糖发作的处理原则与其他类型CHI一致。核心措施是快速静脉输注葡萄糖以迅速纠正低血糖。文献报道EI-HI患者所需葡萄糖输注速率最高可达12 mg/（kg·min）[21]。然而1例患儿在肠道手术后并发餐后倾倒综合征，即使在持续高剂量葡萄糖输注下仍反复发生餐后低血糖，提示复杂病例需个体化综合管理[21]。

7.3 慢性期治疗

二氮嗪作为ATP敏感性钾通道开放剂，是美国食品药品监督管理局批准用于CHI的一线药物。推荐起始剂量为5 mg/（kg·d），分3次口服，根据血糖监测结果逐步调整，最大剂量可增至15~20 mg/（kg·d）[36]。婴幼儿常需个体化给药，如Tosur等[21]报道1例新生儿因倾倒综合征需采用20 mg/（kg·d）分3次给药，并联合持续管饲才能维持血糖稳定。

在已报道的EI-HI病例中，多数患者对二氮嗪治疗呈部分缓解，但常无法完全预防运动诱发的低血糖发作。Otonkoski等[34]报道的2个家系的先证者在用药后症状获得部分改善，另3例患者治疗后仍存在运动相关低血糖症状。二氮嗪的长期或大剂量使用需警惕水钠潴留、高尿酸血症、多毛症及中性粒细胞减少、新生儿坏死性小肠结肠炎等不良反应[44-46]。建议用药期间定期监测全血细胞计数、电解质、肝肾功能及尿酸水平（初始1周，之后每1~3个月）[36]。目前EI-HI患者中尚无严重不良反应的详细报道，但仍需规范监测。

对于二氮嗪治疗效果不佳的病例，有研究显示奥曲肽皮下注射可作为辅助治疗，1例41岁男性患者联用奥曲肽后有效抑制了运动诱发的高胰岛素血症，且呈剂量依赖性效应[17]。迄今尚无胰高血糖素持续输注、研究型药物（如达格列净、西罗莫司等）或手术治疗EI-HI的报道。

8 EI-HI的预后和未来展望

EI-HI患者多数对二氮嗪治疗反应良好，早期干预有助于预防神经损伤，总体预后较好，但长期结局存在异质性，与基因型及治疗时机密切相关。*SLC16A1*基因启动子区变异（如c.+163G>A）多引起轻中度表型，患者对二氮嗪治疗敏感，神经发育结局通常良好；而编码区错义突变（如p.L186V、p.E496K）常导致重型表型，起病早、低血糖程度重，神经损伤风险较高。部分患者经二氮嗪治疗可达部分缓解，但仍有运动诱发低血糖或偶发抽搐，需长期坚持血糖监测与生活方式管理。作为CHI的罕见亚型，EI-HI目前临床资料有限，未来仍需扩大病例积累，深入探索其基因型–表型关联、胰腺病理机制、神经损伤模式及个体化治疗策略。

作者贡献声明：张启婷负责文献搜索及文章撰写；侯凌负责文章修改。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在任何利益冲突。

［参 考 文 献］

[1] Giri D, Hawton K, Senniappan S. Congenital hyperinsulinism: recent updates on molecular mechanisms, diagnosis and management[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2022, 35(3): 279-296. PMID: 34547194. DOI: 10.1515/jpem-2021-0369.

[2] Martino M, Sartorelli J, Gragnaniello V, et al. Congenital hyperinsulinism in clinical practice: from biochemical pathophysiology to new monitoring techniques[J]. Front Pediatr, 2022, 10: 901338. PMID: 36210928. PMCID: PMC9538154. DOI: 10.3389/fped.2022.901338.

[3] Banerjee I, Salomon-Estebanez M, Shah P, et al. Therapies and outcomes of congenital hyperinsulinism-induced hypoglycaemia [J]. Diabet Med, 2019, 36(1): 9-21. PMID: 30246418. PMCID: PMC6585719. DOI: 10.1111/dme.13823.

[4] Yau D, Laver TW, Dastamani A, et al. Using referral rates for genetic testing to determine the incidence of a rare disease: the minimal incidence of congenital hyperinsulinism in the UK is 1 in 28,389[J]. PLoS One, 2020, 15(2): e0228417. PMID: 32027664. PMCID: PMC7004321. DOI: 10.1371/journal.pone.0228417.

[5] Galcheva S, Al-Khawaga S, Hussain K. Diagnosis and

management of hyperinsulinaemic hypoglycaemia[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2018, 32(4): 551-573. PMID: 30086874. DOI: 10.1016/j.beem.2018.05.014.

[6] Roeper M, Salimi Dafsari R, Hoermann H, et al. Risk factors for adverse neurodevelopment in transient or persistent congenital hyperinsulinism[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 580642. PMID: 33424766. PMCID: PMC7793856. DOI: 10.3389/fendo.2020.580642.

[7] Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD. Congenital hyperinsulinism: an historical perspective[J]. Horm Res Paediatr, 2022, 95(6): 631-637. PMID: 36446321. DOI: 10.1159/000526442.

[8] Banerjee I, Raskin J, Arnoux JB, et al. Congenital hyperinsulinism in infancy and childhood: challenges, unmet needs and the perspective of patients and families[J]. Orphanet J Rare Dis, 2022, 17(1): 61. PMID: 35183224. PMCID: PMC8858501. DOI: 10.1186/s13023-022-02214-y.

[9] Worth C, Yau D, Salomon Estebanez M, et al. Complexities in the medical management of hypoglycaemia due to congenital hyperinsulinism[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2020, 92(5): 387-395. PMID: 31917867. DOI: 10.1111/cen.14152.

[10] Sivasubramanian M, Avari P, Gilbert C, et al. Accuracy and impact on quality of life of real-time continuous glucose monitoring in children with hyperinsulinaemic hypoglycaemia [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1265076. PMID: 37822600. PMCID: PMC10562688. DOI: 10.3389/fendo.2023.1265076.

[11] 程明, 王冬梅, 苏畅, 等. 儿童先天性高胰岛素血症的诊疗进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2025, 40(4): 308-312. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20240612-00364.

[12] Sabi SH, Alzreqat RK, Almaaytah AM, et al. Genetic variations in hyperinsulinemic hypoglycemia: active versus inactive mutations[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2024, 17: 4439-4452. PMID: 39619217. PMCID: PMC11607999. DOI: 10.2147/DMSO.S482056.

[13] Zhang W, Sang YM. Genetic pathogenesis, diagnosis, and treatment of short-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase hyperinsulinism[J]. Orphanet J Rare Dis, 2021, 16(1): 467. PMID: 34736508. PMCID: PMC8567654. DOI: 10.1186/s13023-021-02088-6.

[14] Shah IA, Rashid R, Bhat A, et al. A novel mutation in the *KCNJ11* gene (p. Val36Glu), predisposes to congenital hyperinsulinemia[J]. Gene, 2023, 878: 147576. PMID: 37336273. DOI: 10.1016/j.gene.2023.147576.

[15] Boodhansingh KE, Rosenfeld E, Lord K, et al. Mosaic *GLUD1* mutations associated with hyperinsulinism hyperammonemia syndrome[J]. Horm Res Paediatr, 2022, 95(5): 492-498. PMID: 35952631. PMCID: PMC9671865. DOI: 10.1159/000526203.

[16] Otonkoski T, Jiao H, Kaminen-Ahola N, et al. Physical exercise-induced hypoglycemia caused by failed silencing of monocarboxylate transporter 1 in pancreatic beta cells[J]. Am J Hum Genet, 2007, 81(3): 467-474. PMID: 17701893. PMCID: PMC1950828. DOI: 10.1086/520960.

[17] Frampton R, Lewis D, Rahman Y, et al. Hypoglycaemia following physical exercise in a patient with novel *SLC16A1* variant[J]. Eur J Endocrinol, 2025, 192(1): K1-K5. PMID: 39715334. DOI: 10.1093/ejendo/lvae159.

[18] Burman WJ, McDermott MT, Bornemann M. Familial hyperinsulinism presenting in adults[J]. Arch Intern Med, 1992, 152(10): 2125-2127. PMID: 1358043.

[19] Meissner T, Otonkoski T, Feneberg R, et al. Exercise induced hypoglycaemic hyperinsulinism[J]. Arch Dis Child, 2001, 84(3): 254-257. PMID: 11207177. PMCID: PMC1718690. DOI: 10.1136/adc.84.3.254.

[20] Pullen TJ, Sylow L, Sun G, et al. Overexpression of monocarboxylate transporter-1 (*SLC16A1*) in mouse pancreatic β -cells leads to relative hyperinsulinism during exercise[J]. Diabetes, 2012, 61(7): 1719-1725. PMID: 22522610. PMCID: PMC3379650. DOI: 10.2337/db11-1531.

[21] Tosur M, Jeha GS. A novel intragenic *SLC16A1* mutation associated with congenital hyperinsulinism[J]. Glob Pediatr Health, 2017, 4: 2333794X17703462. PMID: 28491926. PMCID: PMC5406188. DOI: 10.1177/2333794X17703462.

[22] 徐子迪, 桑艳梅, 吴玉筠. *SLC16A1* 基因突变致先天性高胰岛素血症一例临床分析[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(3): 234-236. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.03.015.

[23] Senniappan S, Shanti B, James C, et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: genetic mechanisms, diagnosis and management [J]. Inherit Metab Dis, 2012, 35(4): 589-601. PMID: 22231386. DOI: 10.1007/s10545-011-9441-2.

[24] Morris ME, Felmlee MA. Overview of the proton-coupled MCT (*SLC16A*) family of transporters: characterization, function and role in the transport of the drug of abuse gamma-hydroxybutyric acid[J]. AAPS J, 2008, 10(2): 311-321. PMID: 18523892. PMCID: PMC2574616. DOI: 10.1208/s12248-008-9035-6.

[25] Felmlee MA, Jones RS, Rodriguez-Cruz V, et al. Monocarboxylate transporters (*SLC16*): function, regulation, and role in health and disease[J]. Pharmacol Rev, 2020, 72(2): 466-485. PMID: 32144120. PMCID: PMC7062045. DOI: 10.1124/pr.119.018762.

[26] Fisel P, Schaeffeler E, Schwab M. Clinical and functional relevance of the monocarboxylate transporter family in disease pathophysiology and drug therapy[J]. Clin Transl Sci, 2018, 11 (4): 352-364. PMID: 29660777. PMCID: PMC6039204. DOI: 10.1111/cts.12551.

[27] Liu T, Han S, Yao Y, et al. Role of human monocarboxylate transporter 1 (hMCT1) and 4 (hMCT4) in tumor cells and the tumor microenvironment[J]. Cancer Manag Res, 2023, 15: 957-975. PMID: 37693221. PMCID: PMC10487743. DOI: 10.2147/CMAR.S421771.

[28] Duan Q, Zhang S, Wang Y, et al. Proton-coupled monocarboxylate transporters in cancer: from metabolic crosstalk, immunosuppression and anti-apoptosis to clinical applications[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 1069555. PMID: 36506099. PMCID: PMC9727313. DOI: 10.3389/fcell.2022.1069555.

[29] Luo X, Li Z, Chen L, et al. Monocarboxylate transporter 1 in the liver modulates high-fat diet-induced obesity and hepatic steatosis in mice[J]. Metabolism, 2023, 143: 155537. PMID: 36933792. DOI: 10.1016/j.metabol.2023.155537.

[30] Bozacı AE, Ünal AT. Rare cause of ketolysis: monocarboxylate transporter 1 deficiency[J]. Turk J Pediatr, 2022, 64(4): 741-746. PMID: 36082648. DOI: 10.24953/turkjped.2021.4915.

[31] Ota S, Sakuraba H, Hiraga H, et al. Cyclosporine protects from intestinal epithelial injury by modulating butyrate uptake via upregulation of membrane monocarboxylate transporter 1 levels [J]. Biochem Biophys Rep, 2020, 24: 100811. PMID: 33102812. PMCID: PMC7578528. DOI: 10.1016/j.bbrep.2020.100811.

[32] Fu JM, Satterstrom FK, Peng M, et al. Rare coding variation provides insight into the genetic architecture and phenotypic context of autism[J]. Nat Genet, 2022, 54(9): 1320-1331. PMID: 35982160. PMCID: PMC9653013.
DOI: 10.1038/s41588-022-01104-0.

[33] Nessa A, Rahman SA, Hussain K. Hyperinsulinemic hypoglycemia: the molecular mechanisms[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2016, 7: 29. PMID: 27065949. PMCID: PMC4815176. DOI: 10.3389/fendo.2016.00029.

[34] Otonkoski T, Kaminen N, Ustinov J, et al. Physical exercise-induced hyperinsulinemic hypoglycemia is an autosomal-dominant trait characterized by abnormal pyruvate-induced insulin release[J]. Diabetes, 2003, 52(1): 199-204. PMID: 12502513. DOI: 10.2337/diabetes.52.1.199.

[35] Velde CD, Reigstad H, Tjora E, et al. Congenital hyperinsulinism [J]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2023, 143(18): 1-10. PMID: 38088279. DOI: 10.4045/tidsskr.23.0425.

[36] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 先天性高胰岛素血症性低血糖诊治专家共识（2022）[J]. 中华儿科杂志, 2023, 61(5): 412-417. PMID: 37096260. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20221031-00924.

[37] De Leon DD, Arnoux JB, Banerjee I, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hyperinsulinism [J]. Horm Res Paediatr, 2024, 97(3): 279-298. PMID: 37454648. PMCID: PMC11124746. DOI: 10.1159/000531766.

[38] Larsen AR, Brusgaard K, Christesen HT, et al. Genotype-histotype-phenotype correlations in hyperinsulinemic hypoglycemia[J]. Histol Histopathol, 2024, 39(7): 817-844. PMID: 38305063. DOI: 10.14670/HH-18-709.

[39] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中国医师协会青春期健康与医学专业委员会, 中国医师协会儿科内分泌遗传代谢学组, 等. 儿童先天性高胰岛素血症遗传检测和咨询专家共识（2023）[J]. 中华儿科杂志, 2023, 61(7): 594-599. PMID: 37385801.
DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20221220-01059.

[40] Pullen TJ, Rutter GA. When less is more: the forbidden fruits of gene repression in the adult β-cell[J]. Diabetes Obes Metab, 2013, 15(6): 503-512. PMID: 23121289.
DOI: 10.1111/dom.12029.

[41] Hermann HP, Pieske B, Schwarzmüller E, et al. Haemodynamic effects of intracoronary pyruvate in patients with congestive heart failure: an open study[J]. Lancet, 1999, 353(9161): 1321-1323. PMID: 10218531. DOI: 10.1016/s0140-6736(98)06423-x.

[42] Denkboy Öngen Y, Eren E, Sağlam H. Maltodextrin may be a promising treatment modality after near-total pancreatectomy in infants younger than six months with persistent hyperinsulinism: a case report[J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2023, 15(1): 103-107. PMID: 34477356. PMCID: PMC9976159.
DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2021.2021.0121.

[43] Skae M, Avatapalle HB, Banerjee I, et al. Reduced glycemic variability in diazoxide-responsive children with congenital hyperinsulinism using supplemental omega-3-polyunsaturated fatty acids; a pilot trial with MaxEPA(R.)[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2014, 5: 31. PMID: 24659984. PMCID: PMC3952031. DOI: 10.3389/fendo.2014.00031.

[44] Brar PC, Heksch R, Cossen K, et al. Management and appropriate use of diazoxide in infants and children with hyperinsulinism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(12): dgaa543. PMID: 32810255. DOI: 10.1210/clinem/dgaa543.

[45] Newman-Lindsay S, Lakshminrusimha S, Sankaran D. Diazoxide for neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia and pulmonary hypertension[J]. Children (Basel), 2022, 10(1): 5. PMID: 36670556. PMCID: PMC9856357.
DOI: 10.3390/children10010005.

[46] Keyes ML, Healy H, Sparger KA, et al. Necrotizing enterocolitis in neonates with hyperinsulinemic hypoglycemia treated with diazoxide[J]. Pediatrics, 2021, 147(2): e20193202. PMID: 33483452. PMCID: PMC7849198.
DOI: 10.1542/peds.2019-3202.

（本文编辑：王颖）

（©《中国当代儿科杂志》编辑部，开放获取CC BY-NC-ND 4.0协议）
（© Editorial Office of *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. OA under CC BY-NC-ND 4.0 license）